

VITAMIN E-AMINO ACID ESTER AND ITS PREPARATION

Publication number: JP58203982 (A)

Publication date: 1983-11-28

Inventor(s): SAKAMOTO OKIHIKO; SAKAMOTO TETSUO

Applicant(s): SHISEIDO CO LTD

Classification:

- international: C07D311/72; A61K8/00; A61K8/67; A61K31/355; A61P3/02; A61Q5/00; C07D311/00; A61K8/00; A61K8/30; A61K31/352; A61P3/00; A61Q5/00; (IPC1-7): A61K31/355; C07D311/72

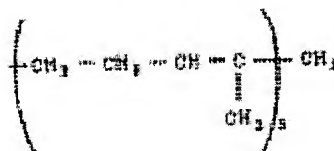
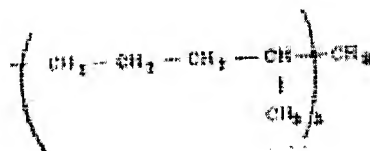
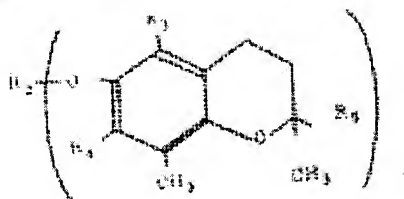
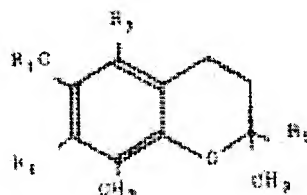
- European:

Application number: JP19820087580 19820524

Priority number(s): JP19820087580 19820524

Abstract of JP 58203982 (A)

NEW MATERIAL: The compound of formula I or formula II (R1 is mono or diamino-monocarboxylic acid residue or their N-acyl derivative; R2 is mono or diaminodicarboxylic acid residue or their N-acyl derivative; R3 and R4 are H or CH3; R5 is group of formula III or formula IV). **EXAMPLE:** dl-alpha-Tocopherol-L-methionine ester. **USE:** It has the physiological and pharmacological activities of both vitamin E and amino acid, and is useful as a hair tonic, antidandruff and antipruritic agent, skin activating agent, etc. having synergistically increased activities and improved physical properties such as the solubility of amino acid in solvents, etc.; **PROCESS:** The compound of formula I or formula II can be prepared by protecting the amino group and the side chain functional group of an amino acid, reacting the product with vitamin E using dicyclohexylcarbodiimide in the presence of pyrrolidinopyridine catalyst, and if necessary, eliminating the protecting groups.



Data supplied from the esp@cenet database — Worldwide

⑫ 公開特許公報 (A)

昭58—203982

⑤ Int. Cl.³
C 07 D 311/72
// A 61 K 31/355

識別記号
ADL

庁内整理番号
7169—4C
6408—4C

④ 公開 昭和58年(1983)11月28日

発明の数 1
審査請求 未請求

(全 8 頁)

⑭ ビタミンE—アミノ酸エステル類およびその
製造方法

① 特 願 昭57—87580

② 出 願 昭57(1982)5月24日

⑦ 発 明 者 阪本興彦

横浜市緑区北八朔町1908番地 6

⑧ 発 明 者 坂本哲夫

多摩市豊ヶ丘2丁目5番地 6

⑨ 出 願 人 株式会社資生堂

東京都中央区銀座7丁目5番5号

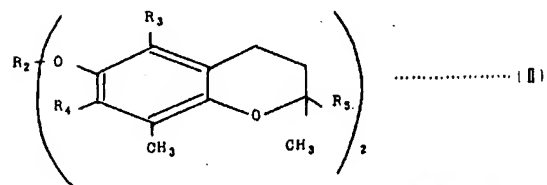
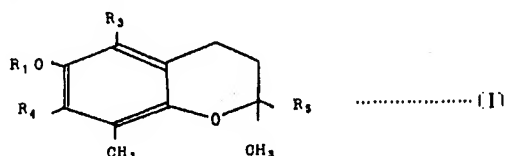
明 細 書

1. 発明の名称

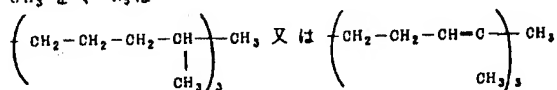
ビタミンE—アミノ酸エステル類およびその製造
方法

2. 特許請求の範囲

(1) 下記一般式(I)又は(II)で示されるビタミンE同
族体とアミノ酸とのエステル類



(式中 R₁はモノアミノモノカルボン酸残基、ジアミ
ノモノカルボン酸残基、又はそれらのN—アシル
誘導体を、R₂はモノアミノジカルボン酸残基、ジ
アミノジカルボン酸残基、又はそれらのN—アシル
誘導体を表わす。R₃及びR₄はそれぞれH又は

CH₃を、R₅は

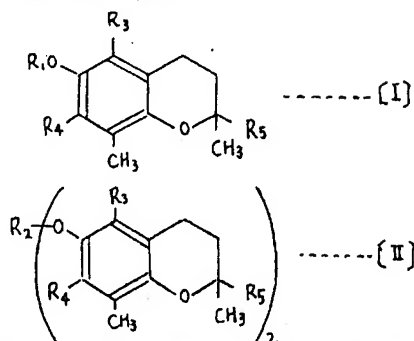
を表わす。)

(2) R₁のアミノ酸残基がグリシン、アラニン、β-
アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、フェ
ニルアラニン、メチオニン、システイン、セリン、
トレオニン、チロシン、チロキシン、プロリン、
オキシプロリン、リジン、アルギニン、ヒスチジ
ン及びそれらのN—アシル誘導体であり、R₂のア
ミノ酸残基がシステイン、アスパラギン酸、グルタ
ミン酸及びそれらのN—アシル誘導体である特許
請求の範囲第1項記載のビタミンE—アミノ酸エ
ステル類

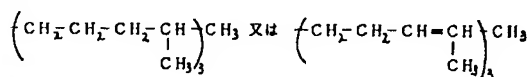
(3) アミノ酸のアミノ基及び側鎖官能基を適当な
保護基にて保護し、ジシクロヘキシルカルボジイミド
を用いて4—ピロソジ1ピリジン触媒存在下ビタ
ミンEと反応させてエステルを形成させ、しかる
後保護基をはずし、又は、はずさずに、一般式(I)
又は(II)で表わされる化合物を得る製造法。

3. 発明の詳細な説明

本発明は、下記一般式で示されるビタミンEとアミノ酸又はアミノ酸のN-アシル誘導体とのエステル及びその製造法に関するものである。



(式中R₁はモノアミノモノカルボン酸残基、ジアミノモノカルボン酸残基、又はそれらのN-アシル誘導体を、R₂はモノアミノジカルボン酸残基、ジアミノジカルボン酸残基、又はそれらのN-アシル誘導体を表す。R₃及びR₄はそれぞれH又はCH₃を、R₅は



を表す。)

本発明で用いられるビタミンEは上式から明らかな通り、 α -トコフェロール、 β -トコフェロール、 γ -トコフェロール、 δ -トコフェロールをさす。また、これら以外にもトコリエノール類などのビタミンE同族体も同様に用いることができる。なお、生理活性、原料入手の難易度等を考慮すると、上記4種のトコフェロールの α 体及び β 体が本化合物の原料として好ましい。

一方、本発明を構成するアミノ酸は、グリシン、アラニン、 β -アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、フェニルアラニン、メチオチン、システイン、セリン、トレオニン、チロシン、チロキシン、プロリン、オキシプロリン、リジン、アルギニン、ヒスチジン、シスチン、アスパラギン酸、グルタミン酸及びこれ等アミノ酸のN-アシル誘導体である。上記アミノ酸は、D体、DL体、L体のいずれでも良いが生物活性、原料入手の難易度などを考慮すると、L体及びDL体が好ましい。

(以下余白)

ビタミンEは元来ネズミの抗不妊ビタミンとして発見されたものであるが、現在では広範な生理・薬理作用を有する物質であることが知られ多方面に渡って用いられている。例えばビタミンEの薬理作用としては抗酸化作用、末梢血管拡張作用を初めとして、生体膜安定化、性腺機能調整効果、肝機能亢進、血管硬化予防、毛の生長促進、異常角質増殖抑制など多岐に渡る報告が見られ、医薬品は勿論、食品、化粧品、水産、畜産分野等で広く用いられている。

(以下余白)

~~一方~~ アミノ酸は生体の構成成分であるタンパク質を構成する重要な物質であり、これまた医薬品、食品、化粧品、飼料、その他工業的利用に至るまで広く使用されている。またこのものはビタミンEと併用した場合、その抗酸化能を高め延長するシナジストとしても知られている。

従って本発明によって得られるビタミンE-アミノ酸エステル類はビタミンE、アミノ酸両者の生理的・薬理的作用を有するばかりでなく、互いの作用を相乗的に高め合う効果を有し、又同時に有機溶媒に難溶であるアミノ酸の溶解性を向上させるなどの物理的性質の改善をも図ることができる。それ故に本化合物の用途は多方面に及び、例えば養毛剤、フケ・カユミ抑制剤、皮膚賦活剤等への使用が考えられる。

本化合物を製造するには、ビタミンE、アミノ基及び側鎖官能基を適当な保護基で保護したアミノ酸及びジシクロヘキシルカルボジイミドを有機溶媒中(例えばエーテル、ジクロルメタン等)、触媒として4-ピロリジノピリジン存在下室温にて

反応させ、ビタミンEとアミノ酸とのエステルを形成させる。しかる後、保護基を適当な条件下で除去することにより遊離のアミノ基及び側鎖官能基を有する化合物を得る。またアミノ基の保護基としてアシル基を用い、エステル形成後除去することなくそのまま残せばN-アシル誘導体を得る。アシル基としては、アミノ基を保護して安定化を図るのが目的であるので炭素数2ないし3程度のものが適当であり、あまり大きな炭素数のものは分子量的にビタミンEとしての寄与部分が小さくなる為不適当である。なお本化合物の製法としてはこの方法に限らず、アミノ酸の種類とそれに適した保護基を選択することにより他の方法(例えばアミノ酸の酸クロライドを経る方法)を用いることも可能である。

以下に、本発明による方法を具体的に実施例を以って説明する。

(以下余白)

でよく洗い、エチルエーテル溶液を水で3回、5%酢酸で3回、再び水で3回洗った後芒硝で乾燥し、減圧下溶媒を留去してd,l-α-トコフェロール- ϵ -トコチルオキシカルボニル-L-メチオニンエステル36.5gを黄色油状物として得た。

d,l-α-トコフェロール- ϵ -トコチルオキシカルボニル-L-メチオニンエステル粗製油状物29.8gを無水ジオキサン75mlに溶解し、攪拌下4N塩化水素/ジオキサン溶液225mlを滴下した。2時間攪拌した後、氷冷しながら重炭酸ナトリウム飽和水溶液を加えて中和し、エチルエーテルにて抽出して、水洗、芒硝乾燥後減圧下溶媒を留去して黄色油状物25.9gを得た。このものをシリカゲルを用いたカラムクロマトにて8%アセトン/ノーヘキサンを溶出溶媒として用いて精製すると目的物d,l-α-トコフェロール-L-メチオニンエステル20.3gが黄色油状物として得られた。本化合物の物性値は次の通りである。(収率92%)

赤外吸収スペクトル($\nu_{\text{film}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1})

3582, 3364, 2916, 2852, 1738, 1446, 1363, 1151, 1103.

実施例1 d,l-α-トコフェロール-L-メチオニンエステル

L-メチオニン7.46g、トリエチルアミン7.59gを水28mlに溶解し、これに ϵ -トコチル-8-4,6-ジメチルピリミジン-2-イルチオカルボネート(以下Boc-SDPと略す)13.22gをジオキサン28mlに溶解して加え、室温にて16時間攪拌した。水80mlを加え、酢酸エチル100mlで2回抽出し、水層に氷冷下4N塩酸を加えてpH2に調整し、酢酸エチル50mlで3回抽出した。酢酸エチル層を5%塩酸30mlで3回、次いで飽和食塩水30mlで3回洗った後芒硝で乾燥し、減圧下溶媒を留去して ϵ -トコチルオキシカルボニル-L-メチオニン12.1gを油状物として得た。(収率97%)

ϵ -トコチルオキシカルボニル-L-メチオニン粗製油状物12.0gをエチルエーテル160mlに溶解し、攪拌下ジシクロヘキシルカルボジイミド10.9g、d,l-α-トコフェロール22.8g、次いで4- β -ピロタジノピリジン0.71gを加え、17時間攪拌を続けた。生成した沈殿を除去し、エチルエーテル

$^{13}\text{C-NMR}$ (250 MHz, TMS内部標準を0とするppm値。以後のNMRデータについても同様)

118, 122, 130, 154, 197, 198, 206, 210, 226, 227, 239, 245, 248, 280, 307, 311, 327, 328, 339, 373, 374, 394, 534, 750, 1174, 1231, 1247, 1264, 1402, 1495, 1743. (クロロホルム)

元素分析値 $\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{O}_5\text{N}_2\text{S}$ として

計算値 C:72.68 H:10.58 N:2.49 S:5.71

実測値 C:72.79 H:10.73 N:2.45 S:5.78

(以下余白)

実施例2 dl- α -トコフェロール- β -アラニンエステル

β -アラニン 15.0g を 80 ml の 2 N 水酸化ナトリウム溶液に溶解し、氷冷下攪拌しながら塩化カルボベンゾキシ 320 g と 4 N 水酸化ナトリウム溶液 45 ml を同時に約 1 時間かけて滴下した。さらに室温で 3 時間攪拌後エチルエーテル 200 ml で抽出した。水層をとり、濃塩酸を徐々に加えて pH 2 に調整し、分離してきた油状物を 70 ml の酢酸エチルで 3 回抽出し、水洗後芒硝で乾燥、減圧下濃縮して n-ヘキサンを加えると白色針状晶が析出してきた。これを濾取してクロロホルム-n-ヘキサンより再結晶し、カルボベンゾキシ- β -アラニン 282 g を得た。(収率 75%)

カルボベンゾキシ- β -アラニン 491 g をエチルエーテル 120 ml に溶解し、ジシクロヘキシルカルボジイミド 499 g を攪拌下添加し、次いで dl- α -トコフェロール 861 g、4-ピロリジノピリジン 0.56 g を加えて 20 時間攪拌を続けた。生成した沈殿を濾去し、濾液を水、5% 酢酸、水の順で各 3 回洗った後芒硝で乾燥し、減圧下溶媒を留去

して dl- α -トコフェロール-カルボベンゾキシ- β -アラニンエステル 126 g を黄色油状物として得た。

この dl- α -トコフェロール-カルボベンゾキシ- β -アラニンエステル粗生物 123 g をエタノール 80 ml に溶解し、10% パラジウム-炭素 1.0 g を加え、水素ガスを通じながら 12 時間攪拌を続けた。触媒を濾去し濾液を減圧下溶媒を留去して黄色油状物 10.5 g を得た。これをシリカゲルを用いたカラムクロマトにて 20% アセトン/n-ヘキサンを溶出溶媒として精製すると dl- α -トコフェロール- β -アラニンエステル 884 g が黄色油状物として得られた。(収率 82%)

赤外吸収スペクトル ($\nu_{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$)

3544, 3324, 2874, 2804, 1754, 1463, 1379, 1121, 875.

$^{13}\text{C-NMR}$

118, 121, 130, 197, 198, 206, 210, 226, 227, 239, 244, 248, 280, 311, 327, 328, 342, 364, 373, 374, 394, 401, 750, 1173, 1230, 1247, 1265, 1404, 1494, 1709. (クロロホルム)

元素分析値 $\text{C}_{32}\text{H}_{56}\text{O}_3\text{N}$ として

計算値 C : 76.60 H : 11.05 N : 2.79

実測値 C : 76.62 H : 11.16 N : 2.58

(以下 余白)

実施例3 dl- α -トコフェロール-L-システインエステル

L-システイン塩酸塩 25.0 g と N-ヒドロキシメチルアセトアミド 14.0 g を水 40 ml に溶解し、氷冷下濃塩酸 5.5 ml を加え、反応容器内を窒素で置換して 2 日間放置した。溶液を 40℃ 以下で減圧下濃縮し、無水エタノールを加えて水がなくなるまで留去を繰返した。残渣にメタノールを少量加えて溶解し、無水エチルエーテルを溶液が濁るまで加えてから冷蔵庫中に数日間放置した。析出した結晶を濾取し、エーテルで洗滌後乾燥して S-アセトアミドメチル-L-システイン塩酸塩 17.0 g を得た。(収率 47%)

S-アセトアミドメチル-L-システイン塩酸塩 15.0 g をジメチルホルムアミド 130 ml に溶解し、25℃ に保って窒素気流下テトラメチルグアニジン 15.1 g を 15 分間で滴下した。次いで 4-メチルオキシカルボニルアジド 10.3 g を 10 分間で、最後にテトラメチルグアニジン 7.7 g を追加して滴下した。反応物はそのまま 1 夜攪拌を続けた後減圧下 30℃ 以下で濃縮し、水 45 ml を加えて酢酸エチル 45 ml で

2 回抽出した。水層を氷冷下 50% クエン酸水溶液を加えて pH 3 に調整し、食塩で飽和後酢酸エチル 55 ml で 3 回抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗い、芒硝で乾燥後減圧下溶媒を留去して黄色油状物 14.7 g を得た。これを少量の酢酸エチル-ベンゼンで処理して結晶化し、 γ -ブチロキシカルボニル-L-セバチン酸 8.7 g を白色結晶として得た。(収率 45%)

γ -ブチロキシカルボニル-L-セバチン酸 400 g をエチルエーテル 120 ml に溶解し、ジシクロヘキシルカルボジイミド 3.5 g、 α -トコフェロール 6.6 g、4-ピロジノビリジン 0.25 g を加えて実施例 1 と同様に処理して α -トコフェロール- γ -ブチロキシカルボニル-L-セバチン酸エステル 100 g を黄色油状物として得た。

この粗生成物 9.95 g を無水ジオキサン 36 ml に溶解し、4 N 塩化水素/ジオキサン溶液 64 ml で実施例 1 と同様に処理して黄色油状物 9.04 g を得た。

2 時間攪拌した後、硫化水素ガスを反応液中に通じて水銀イオンを硫化水銀として沈殿させた。エチルエーテル 100 ml を加えて沈殿を除去し、母液を重炭酸ナトリウム水溶液を加えて中和してから更にエチルエーテル 100 ml を加えて抽出した。エーテル層を水洗し、芒硝で乾燥してから減圧下溶媒を留去して α -トコフェロール-L-セバチン酸エステル 15.1 g を黄色油状物として得た。このものは少量の不純物を含み、セバチン酸同様に酸化を受けやすい為精製が難しいが下記のスペクトルにより構造が確認された。(粗収率 41%)

赤外吸収スペクトル ($\nu_{\text{film}}^{\text{KBr}}$, cm^{-1})

3580、3351、2917、2850、2557、1745、1461、1381、1149、1103、

^{13}C -NMR スペクトル

118、122、131、197、198、206、210、226、227、238、244、248、250、279、310、327、327、373、374、394、401、551、751、1175、1231、1247、1264、1402、1495、1710 (クロロホルム)

これをシリカゲルを用いたカラムクロマトにてエタノール：クロロホルム：n-ヘキサン = 5 : 30 : 65 を溶出溶媒として用いて精製し、 α -トコフェロール-S-アセトアミドメチル-L-セバチン酸エステル 6.18 g を黄色油状物として得た。(収率 73%)

赤外吸収スペクトル ($\nu_{\text{film}}^{\text{KBr}}$, cm^{-1})

3338、3276、3214、3023、2902、1743、1640、1538、1450、1362、1254、1168、1085、992

^{13}C -NMR スペクトル

118、123、131、197、198、206、210、226、227、232、238、244、248、279、311、327、327、370、373、374、394、401、423、552、751、1175、1231、1247、1264、1402、1496、1700、1724 (クロロホルム)

元素分析値 $\text{C}_{35}\text{H}_{50}\text{O}_4\text{N}_2\text{S}$ として

計算値 C: 69.49 H: 10.00 N: 4.63 S: 5.50

実測値 C: 69.37 H: 9.81 N: 4.79 S: 5.36

この α -トコフェロール-S-アセトアミドメチル-L-セバチン酸エステル 400 g を 50% 酢酸 100 ml に溶解し、酢酸第二水銀 223 g を加え

実施例 4 α -トコフェロール-L-セバチン酸エステル

L-セバチン 600 g とトリエチルアミン 7.59 g を水 30 ml に溶解し、これに Boc-SDF 13.22 g をジオキサン 38 ml に溶解して加え、実施例 1 と同様に処理して淡黄色粉末 11.1 g を得た。これを酢酸エチルから結晶化させて γ -ブチロキシカルボニル-L-セバチン 9.24 g を白色結晶として得た。(収率 90%)

γ -ブチロキシカルボニル-L-セバチン 825 g をエチルエーテル 150 ml に溶解し、攪拌下ジシクロヘキシルカルボジイミド 9.08 g、 α -トコフェロール 18.95 g、次いで 4-ピロジノビリジン 0.59 g を加え、実施例 1 と同様に処理して黄色ワックス 28.4 g を得た。これをシリカゲルを用いたカラムクロマトにて 2% エチルエーテル/ベンゼンを溶出溶媒として用いて精製し、 α -トコフェロール- γ -ブチロキシカルボニル-L-セバチン酸エステル 8.02 g を淡黄色ワックスとして得た。

このエステル 6.19g を無水ジオキサン 24 ml に溶解し、4 N 塩化水素/ジオキサン溶液 50 ml にて実施例 1 と同様に処理してジ- α -トコフェロール-L-シスチンエステル 5.16g を黄色油状物として得た。(収率 65%)

赤外吸収スペクトル ($\nu_{\text{KBr film}}, \text{cm}^{-1}$)

3539, 3344, 2922, 2866, 1747, 1463, 1380, 1151, 2 字 1104.

^{13}C -NMR スペクトル

118, 122, 130, 197, 197, 206, 208, 210, 226, 227, 239, 244, 248, 279, 311, 327, 327, 373, 374, 394, 401, 439, 441, 540, 750, 1174, 1231, 1247, 1264, 1402, 1495, 1721. (クロロホルム)

(以下余白)

化して α -トコフェロール-N-アセチル-L-メチオニンエステルの白色結晶 18.6g を得た。m.p. 58 ~ 60°。(収率 62%)

赤外吸収スペクトル ($\nu_{\text{KBr pellet}}, \text{cm}^{-1}$)

3223, 3030, 2881, 2814, 1755, 1641, 1552, 1462, 1380, 1262, 1153, 1109.

^{13}C -NMR スペクトル

118, 121, 130, 154, 197, 198, 206, 210, 226, 227, 229, 239, 244, 248, 279, 304, 311, 319, 327, 327, 373, 374, 394, 401, 518, 751, 1174, 1231, 1247, 1264, 1402, 1496, 1703, 1708, (クロロホルム)

元素分析値 $\text{C}_{36}\text{H}_{61}\text{O}_4\text{NS}$ として

計算値 C: 71.60 H: 10.18 N: 2.32 S: 5.31

実測値 C: 71.55 H: 10.24 N: 2.24 S: 5.33

以下にその他の実施例について簡単に記す。製法及び合成物の確認は実施例 1 ~ 5 と同様にしていた。

実施例 5 α -トコフェロール-N-アセチル-L-メチオニンエステル

L-メチオニン 25.0g を水 50 ml に懸濁し、激しく攪拌しながら無水酢酸 35.7g を加えた。3 時間攪拌を続けた後減圧下 30 °C で過剰の試薬と溶媒を留去した。油状の残渣に酢酸エチルを加えて加温溶解し、不溶物を留去後母液を濃縮し、冷蔵庫に 2 日間放置して結晶化させた。酢酸エチルから再結晶して N-アセチル-L-メチオニンの白色結晶 24.8g を得た。m.p. 104 ~ 105°, (α)_D²⁰ -21.3° (0.40, 水). (収率 78%)

N-アセチル-L-メチオニン 9.56g をエチルエーテル 170 ml に溶解し、攪拌下ジシクロヘキシルカルボジイミド 11.3g、 α -トコフェロール 23.7g、次いで 4-ピロリジンピリジン 0.74g を加えて 2 日間攪拌を続けた。以下実施例 1 と同様に処理を行い、淡黄色油状物 30.0g を得た。これをシリカゲルを用いたカラムクロマトにて 15% アセトン/ n-ヘキサンを溶出溶媒として用いて精製して無色油状物 20.2g を得た。これをメタノールから結晶

実施例	アミノ酸	ビタミン E	保護基	α -アミノ基 側鎖官能基	収率	性状
6	L-バリン	α - α -Toc	Boc	—	90%	油状
7	L-ロイシン	α - α -Toc	Boc	—	88%	油状
8	L-フェニルアラニン	α - α -Toc	Boc	—	93%	油状
9	L-セリン	α - α -Toc	OBZ Bzl	—	72%	油状
10	L-チロシン	α - α -Toc	OBZ Bzl	—	64%	油状
11	L-リジン	α - α -Toc	Boc Boc	—	82%	油状
12	L-アルギニン	α - α -Toc	OBZ OBZ	—	61%	油状
13	L-ヒスチジン	α - α -Toc	OBZ OBZ	—	68%	油状
14	L-グルタミン酸	α - γ -Toc	Boc	—	78%	ワックス状

略号 Toc: トコフェロール, Boc: t-ブチルオキシカルボニル基,

OBZ: カルボベンゾキシ基, Bzl: ベンジル基

* α -トコフェロール、 α - γ -トコフェロール、 α - δ -トコフェロールはイミックス 80 及びイミックス D (エーザイ製) を充填剤としてシリカゲル、溶出溶媒として 8% クロロホルム/n-ヘキサンを用いた高速液体クロマトによって分取して得た。

* 保護基をつけたアミノ酸とビタミン E とのエステル形成反応及び保護基の脱離反応の通算収率。

手続補正書(自発)

昭和57年9月14日

特許庁長官 若 杉 和 夫 殿

1. 事件の表示

昭和57年特許願第87580号

2. 発明の名称

ビタミンE-アミノ酸エステル類およびその製造方法

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住 所 東京都中央区銀座5番5号

名 称 (195) 株式会社 第一生堂

代表者 山 本 吉 兵 衛

4. 補正の対象

明細書の特許請求の範囲および発明の詳細な説明の欄

5. 補正の内容

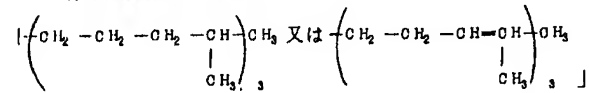
(1) 明細書の特許請求の範囲を別紙の通り補正します。



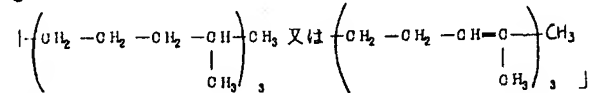
を「**保護基をつけた」に補正します。

以 上

(2) 明細書第3頁第10行目の



を



と補正します。

(3) 明細書第5頁第2行目の「メチオチン」を

「メチオニン」と補正します。

(4) 明細書第8頁第4行目～第6行目の「 ϵ -ブチル-S-4、6-ジメチルピリミジン-2-イルチオカルボネート」を「 ϵ -

ブチル-S-4,6-ジメチルピリミジン-2-イルチオカルボネート」と補正します。

(5) 明細書第22頁の表の第1段目の「ビタミンE」

を「ビタミンE*」と補正します。

(6) 明細書第22頁の表の第1段目の「収率」を

「収率*」と補正します。

(7) 明細書第22頁の表の第4段目(実施例8の段)

の「d- α -Toc」を「d- γ -Toc」と補正

します。

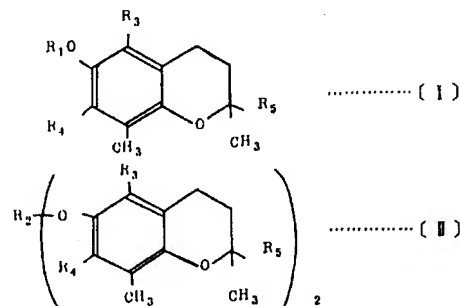
(8) 明細書第22頁第19行目の「*保護基をつけた」

(別紙)

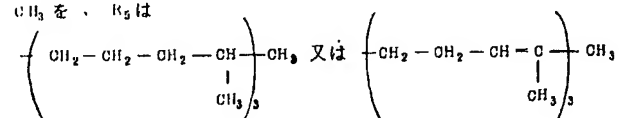
特許請求の範囲

(1) 下記一般式(I)又は(II)で示されるビタ

ミンE同族体とアミノ酸とのエステル類



(式中 R₁はモノアミノモノカルボン酸残基、ジアミノモノカルボン酸残基、又はそれらのN-アシル誘導体を、R₂はモノアミノジカルボン酸残基、ジアミノジカルボン酸残基、又はそれらのN-アシル誘導体を表わす。R₃及びR₄はそれぞれH又はCH₃を、R₅は



を表わす。

(2) R_1 の amino 酸残基がグリシン、アラニン、 β -アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、フェニルアラニン、メチオニン、システイン、セリン、トレオニン、チロシン、チロキシン、プロリン、オキシプロリン、リジン、アルギニン、ヒスチン^ジ及びそれらのN-アシル誘導体であり、 H_2 の amino 酸残基がシスチン、アスパラギン酸、グルタミン酸及びそれらのN-アシル誘導体である特許請求の範囲第1項記載のビタミンE-amino 酸エステル類

(3) amino 酸の amino 基及び側鎖官能基を適当な保護基にて保護し、ジシクロヘキシルカルボジイミドを用いて4-ピロリジノビリジン触媒存在下ビタミンEと反応させてエステルを形成させ、しかる後保護基をはずし、又は、はずさずに、一般式(Ⅰ)又は(Ⅱ)で表わされる化合物を得る製造法。